

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ / INFECTIOUS DISEASES

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.3>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ И ЗАБОЛЕВШИХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Научная статья

Гипаева Г.А.¹, Гуриева З.С.², Плиева Ж.Г.³, Чухрова М.Г.⁴*

^{1,2,3} Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация

⁴ Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (mba3[at]ngs.ru)

Аннотация

Дисбаланс эссенциальных микроэлементов может зависеть от географического места проживания и экологической ситуации. Дисбаланс жизненно важных макро- и микроэлементов в продуктах питания и воде питьевого назначения является провоцирующим фактором для ряда патологических расстройств, в частности, влияет на снижение иммунологической резистентности, в том числе, при инфекционной патологии. В статье представлен анализ содержания микроэлементов (Zn, Cu, Mn, Se, Ge, Mo, Co) в сыворотке крови лиц, госпитализированных в инфекционное отделение с диагнозом коронавирусной инфекции, по сравнению со здоровыми лицами. Механизмы влияния микроэлементозов на иммунологическую резистентность нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: микроэлементозы, иммунодефицит, коронавирусная инфекция.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONTENT OF ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN THE BLOOD SERUM OF HEALTHY PEOPLE AND THOSE INFECTED WITH CORONAVIRUS INFECTION

Research article

Gipaeva G.A.¹, Gurieva Z.S.², Plieva Z.G.³, Chukhrova M.G.⁴*

^{1,2,3} North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

⁴ Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation

* Corresponding author (mba3[at]ngs.ru)

Abstract

The imbalance of essential microelements may depend on the geographical location of residence and the environmental situation. The imbalance of vital macro- and microelements in food and drinking water is a provoking factor for a number of pathological disorders, in particular, it affects the reduction of immunological resistance, including to infectious pathology. The article presents an analysis of the content of trace elements (Zn, Cu, Mn, Se, Ge, Mo, Co) in the blood serum of persons hospitalized in an infectious disease ward diagnosed with coronavirus infection compared with healthy people. The mechanisms of the influence of trace elements on immunological resistance need to be further studied.

Keywords: microelementosis, immunodeficiency, coronavirus infection.

Введение

Различные формы инфекционной патологии являются многофазовым процессом изменения иммунологической резистентности и других биофизических и метаболических нарушений, инициирующих рост и размножение инфекционного агента в организме человека. Однако вопрос о том, что вызывает полом механизмов регуляции иммунного цикла, а также снижение функциональной активности факторов защиты, является открытым. Не исключено, что значимую роль в снижении иммунологической реактивности играют микроэлементозы [1].

К микроэлементам относится обширная группа химических веществ (металлов и неметаллов), которые присутствуют в организме человека или животных в чрезвычайно низких концентрациях (в микрограммах на 1 г тканей), но участвуют в ряде метаболических и физиологических процессах. При этом влияние микроэлементов может быть сопряженным и взаимозависимым: избыток одного микроэлемента может вызвать дефицит другого и привести к развитию серьёзных нарушений в организме [2], [3], в том числе, к оксидативному стрессу [4], [5], [6].

Наибольший интерес представляют эссенциальные микроэлементы, т.е. необходимые для нормальной жизнедеятельности и являющиеся компонентами пищи (Zn, Cu, Mn, Se, Ge, Mo, Co). Их дефицит или избыток приводит к развитию патологических симптомов и возникновению специфических структурных и функциональных нарушений [7], [8].

Микроэлементозы выступают предикторами эндокринных нарушений, роль которых в патогенезе иммунологической недостаточности не вызывает сомнений [5], [9], [10]. Так, дефицит марганца приводит к гормональным сбоям в системе регуляции углеводного обмена и оксидативному стрессу [5]. По данным [11], [12], [13], дефицит цинка приводит к нарушению иммунного статуса и гормональным сбоям, влияет на фертильность. С большинством тяжелых металлов в организме цинк находится в антагонистических отношениях [14]. Таким образом, изучение содержания микроэлементов в организме человека и влияния микроэлементов на физиологические процессы представляет многоаспектную научную проблему, которая затрагивает и восприимчивость к инфекционным заболеваниям.

Цель исследования: изучение содержания некоторых эссенциальных микроэлементов (Zn, Cu, Mn, Se, Ge, Mo, Co) у больных, госпитализированных в инфекционное отделение с диагнозом «коронавирусная инфекция», в сравнении со здоровыми лицами.

Методы и принципы исследования

Были обследованы две группы лиц: здоровые - 45 человек, в возрасте от 26 до 48 лет, 21 женщина и 24 мужчины; и больные, госпитализированные в инфекционное отделение с диагнозом «коронавирусная инфекция», 101 чел., в возрасте 34-60 лет, 50 женщин и 51 мужчина. Микроэлементы определялись в сыворотке крови здоровых (1 группа) и больных (2 группа).

Определение микроэлементов (Zn, Cu, Mn, Se, Ge, Mo, Co) в сыворотке крови проведено с помощью атомно-абсорбционного метода, на атомно-абсорбционном спектрофотометре "Unicam - 939" (Англия), чувствительность которого по изучаемым микроэлементам составляет 10^{-5} мг/л. Содержание макро- и микроэлементов в сыворотке выражалось соответственно в г/л и мг/л. Обработка данных проводилась в стандартной статистической программе Excel. Для оценки достоверности различий 2-х выборок использовался параметрический t-критерий Стьюдента. Предварительно проводилась оценка нормальности распределения признаков по критерию Колмогорова-Смирнова.

Основные результаты

Содержание отдельных микроэлементов в сыворотке крови здоровых лиц (1 группа, контрольная), по сравнению с людьми, заболевшими коронавирусной инфекцией (2 группа), приведены в табл. 1 - 7.

Границы нормативного содержания цинка составляют 0,51-1,1 мкмоль/л [2]. Содержание цинка (Zn) в сыворотке крови у здоровых и заболевших представлено в табл. 1.

Таблица 1 - Содержание Zn в сыворотке крови у больных и здоровых в сравнении с нормативными значениями

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.3.1>

Группы	n	Zn (мкмоль/л), M ± m
Контроль	45	0,36 ± 0,070
Больные	101	0,34 ± 0,020*
Норма	-	0,51-1,1

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к норме

Полученные «средние» уровни Zn в сыворотке крови в обеих группах обследованных лиц ниже нормативных значений. У больных содержание Zn, находившееся в границах нормативных значений, было тестировано в 35% случаев наблюдения, а ниже нормы – в 65% случаев. Поддержание «среднего» уровня цинка в пределах нормы у больных, по всей вероятности, связано с активным участием данного микроэлемента в регулировании свободнорадикальных реакций и клеточной защите от повреждения метаболитами кислорода (АКМ), так как Zn является активным центром цитозольного фермента супероксиддисмутазы (Cu/Zn-СОД) и выступает в качестве антиоксиданта [15], [16], [11]. Вероятно, у больных сывороточные запасы цинка играют антиоксидантную роль, и цинк участвует в борьбе с окислительным стрессом.

Содержание меди (Cu) в сыворотке крови у здоровых и больных представлены в табл. 2. У больных отмечается увеличение уровня меди почти в 1,5 раза в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2 - Содержание Cu в сыворотке крови у здоровых и больных в сравнении с нормативными значениями

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.3.2>

Группы	n	Cu (мкмоль/л), M ± m
Здоровые	45	10,5 ± 0,22
Больные	101	15,4 ± 0,33*
Норма	-	11,75-21,8

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Медь принимает участие в активации ферментативных антиоксидантов (Cu/Zn зависимой супероксиддисмутазы) [17], [18].

Содержание марганца (Mn) в сыворотке крови у больных и здоровых показано в табл. 3. При этом гипомарганцемия была обнаружена у 75% больных. Возможно, это связано с перераспределением марганца в ткани, поскольку Mn на начальных этапах иммунной защиты играет роль посредника между активностью воспаления и антиоксидантными системами. Марганец входит в состав ключевого фермента, осуществляющего защиту клетки от активированных кислородных метаболитов – Mn-содержащую супероксиддисмутазу (СОД). С участием Mn

происходит блокирование протеинкиназы-А и торможение внутриклеточной системы мессенджеров, что усиливает борьбу с вирусами [5], [7].

Таблица 3 - Содержание Mn в сыворотке крови у здоровых и больных в сравнении с нормативными значениями

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.3.3>

Группы	n	Mn (мкг/л), M ± m
Контроль	45	1,0 ± 0,10
Больные	101	0,5 ± 0,1*
Норма	-	0,6-4,3

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Содержание селена (Se) в сыворотке крови и у здоровых и больных показано в табл. 4. Несмотря на то, что в крови больных фиксируется нижняя граница нормы селена, его содержание почти в 4 раза меньше, чем у здоровых. Функции селена в организме многообразны, в том числе, по поддержанию иммунной защиты и антиоксидантной активности, его иммуномодулирующего и иммуноактивирующего эффекта [15], [19], [20]. Дефицит селена повышает вирулентность РНК-содержащих вирусов различных видов. Вместе с тем дефицит селена может быть спровоцирован длительным приемом лекарственных препаратов, дефицитом магния и марганца.

Таблица 4 - Содержание Se в сыворотке крови у здоровых и больных в сравнении с нормативными значениями

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.3.4>

Группы	n	Se (мкмоль/л), M ± m
Контроль	45	0,82 ± 0,001
Больные	101	0,23 ± 0,001*
Норма	-	0,23 – 1,90

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Содержание германия (Ge) в сыворотке крови у здоровых и больных показано в табл. 5. У больных содержание Ge в среднем не дотягивает до нижней границы нормы, тогда как у здоровых содержание этого микроэлемента укладывается в нормальный диапазон. Ge принимает участие в иммунных процессах, усиливая естественную киллерную активность и индукцию интерферона. Поэтому здесь есть два варианта объяснения снижения содержания Ge в сыворотке крови заболевших: это может быть его усиленное расходование с целью ингибирования размножения вирусов, или, напротив, дефицит Ge вызвал снижение иммунного фона [1], [21].

Таблица 5 - Содержание Ge в сыворотке крови у здоровых и больных в сравнении с нормативными значениями

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.3.5>

Группы	n	Ge (мкмоль/л), M ± m
Контроль	45	0,51 ± 0,03
Больные	101	0,30 ± 0,02*
Норма	-	0,4-1,0

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Содержание молибдена (Mo) в сыворотке крови у здоровых и больных показано в табл. 6. Выявлено, что содержание Mo у больных и здоровых также достоверно различается. Обусловлена предрасположенность к заболеванию дефицитом этого микроэлемента, или в процессе иммунной защиты идет перераспределение его из сыворотки крови в ткани, пока неясно [1].

Таблица 6 - Содержание Mo в сыворотке крови у здоровых и больных в сравнении с нормативными значениями

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.3.6>

Группы	n	Mo (мкмоль/л), M ± m
--------	---	----------------------

Контроль	45	0,53 ± 0,01
Больные	101	0,29 ± 0,02*
Норма	-	0,3-1,2

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Содержание кобальта (Co) в сыворотке крови у здоровых и больных показано в табл. 7. Несмотря на то, что содержание Co в сыворотке крови больных не выходит за нормативные показатели, наблюдается существенная разница почти в 5 раз с показателями в контрольной группе здоровых. Учитывая отрицательную роль Co в отношении иммунных процессов, не исключено, что его повышенное содержание, в сочетании с дисбалансом других микроэлементов, ослабляет организм, усиливая вирулентность инфекционного агента [10].

Таблица 7 - Содержание Co в сыворотке крови у здоровых и больных в сравнении с нормативными значениями

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.3.7>

Группы	n	Co (мкмоль/л), M±m
Контроль	45	0,04 ± 0,008
Больные	101	0,21 ± 0,020*
Норма	-	0,1 - 0,4

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Обсуждение

В настоящее время нет чёткого понимания того, как именно происходит взаимодействие между собой содержания тех или иных микроэлементов. Биологические механизмы взаимодействия между этими факторами и риском развития иммунодефицитных состояний сложны и продолжают интенсивно изучаться. Вместе с тем оксидативный стресс провоцируется микроэлементами [15]. Показано влияние хронического оксидативного стресса на уровни секреции эндогенных стероидов и метаболических гормонов, на чувствительность к инсулину и развитие хронического воспаления, связь оксидативного стресса с гиперметилением ДНК, уменьшением длины теломер, снижением иммунной функции и нарушением баланса кишечного микробиома [15], [6], [1]. Микроэлементный дисбаланс запускает за собой каскад патологических реакций: нарушается биосинтез и метаболизм половых гормонов; активируется субклиническое хроническое слабовыраженное воспаление и явление окислительного стресса; изменяются физиологические превращения адипокинов; нарушается межклеточный гомеостаз и возникают нарушения на клеточном и микрососудистом уровне, изменяется эпителиально-мезенхимальное взаимодействие и развивается стресс эндоплазматического ретикулума; нарушается миграция клеток-предшественников; нарушаются циркадные ритмы; активируются дополнительные важные факторы, такие как кишечный микробиом [1], [20], [22], [10].

Влияние микроэлементов на ряд биохимических, иммунологических, антиоксидантных и других систем организма, которые прямо или опосредованно принимают участие в механизмах противовирусной защиты, неоднозначно. К тому же, взаимодействие микро- и макроэлементов, различные формулы их дисбаланса также недостаточно изучены. Не вызывает сомнения, что микроэлементный статус имеет большое значение для нормального функционирования организма. Отсутствие коррекции микроэлементного статуса приводит к хроническому оксидативному стрессу, что чревато последствиями в виде развития тяжёлых иммунодефицитных состояний [1], [15], [20].

Известно, что цинк необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК и рибосом и незаменим на многих ключевых этапах вирусной инфекции. В иммунном ответе цинку принадлежит важная биологическая роль: он способен индуцировать апоптоз в CD4+, CD8+, TCR α и CD3 β тимоцитах и ингибировать активность каспазы-3, при дефиците Zn резко снижается и активность тимидинкиназы, функциональная активность лимфоцитов зависит от Zn-зависимой нуклеозидфосфорилазы, катионы Zn повышают продукцию гамма-интерферона и способствуют высвобождению ИЛ-2 [22], [23], [12], [16]. В настоящий момент Zn обнаружен более чем в двухстах металлоферментах, участвующих в различных метаболических процессах [11].

Cu принимает активное участие в широком спектре биохимических реакций в качестве важной составляющей электрон-переносающих протеинов, катализирующих реакции окисления органических субстратов молекулярным кислородом [5], [4], [24]. Усвоение и обмен Cu тесно связаны с содержанием других макро- и микроэлементов. Установлено, что существует физиологический антагонизм между медью, с одной стороны, и марганцем, цинком, кальцием – с другой [7].

Марганец (Mn), жизненноважный МЭ, дефицит которого у человека впервые был описан Е.А. Doisey в семидесятых годах XX века как Mn-зависимый диабет [3]. В биохимических процессах он выступает как компонент молекул ферментов и способен вмешиваться в иммунологические механизмы, ускорять процесс транскрипции путем активации РНК-нуклеотидилтрансферазы, влиять на обмен фосфолипидов клеточных мембран [5], [24]. Mn

стимулировать синтез интерферонов и через повышение продукции этих цитокинов, активировать естественную киллерную активность [1].

Важная биологическая роль эссенциальных микроэлементов в функционировании систем организма, в том числе, в снижении резистентности к инфекционным агентам, вследствие нарушения иммунной защиты, не вызывает сомнения. Дисбаланс микроэлементов достоверно более значимо выражен у лиц, заболевших коронавирусной инфекцией. Мы далеки от мысли считать микроэлементный дисбаланс главным этиологическим фактором иммунодефицитных состояний и фактором повышения риска инфекционной патологии, однако, при наличии других сопутствующих патологий, при индивидуальной особой чувствительности к тому или иному микроэлементу, микроэлементоз может сыграть провоцирующую роль в восприимчивости к тому или иному патогенному вирусу.

Заключение

Микроэлементозы, возникновение которых зависит не только от полноценного питания, но и от места географического проживания, могут играть немаловажную роль в иммунодефицитных состояниях, и их содержанию в организме следует уделять пристальное внимание.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология) / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш и др. - М. : Медицина, 1990.
2. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение / Г. А. Бабенко // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Том 2. – Ч. 1.– С. 2-5.
3. Бахтина Г.Г. Микроэлементозы человека и пути их коррекции / Г.Г. Бахтина, О.А. Ленъко, С.Е. Суханова // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2007 - № 4. - С 82-89.
4. Горбов С.Н. Содержание и распределение тяжелых металлов и мышьяка в почвах Ростова-на-Дону / С.Н. Горбов, О.С. Безуглова, А.С. Алексикова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.
5. Ермаков В.В. Микроэлементозы: локальные и глобальные аспекты / В.В. Ермаков // Геохимия живого вещества : международная молодежная Школа-семинар к 150-летию со дня рождения В.И. Вернадского. - Томск, 2013. - С.64-76.
6. Зенков Н. К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – М. : Наука, 2001. – 343 с.
7. Колесникова О.П. Механизмы иммуномодулирующего эффекта германийорганических соединений / О.П. Колесникова, М.Н. Тузова // Иммунология. – 1995. – № 1. – С. 27-31.
8. Мжельская Т.И. Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутациях генов, регулирующих обмен меди и железа / Т.И. Мжельская // Бюлл. эксп. биологии и медицины. – 2000. – Т. 130. – № 8. – С. 124-133.
9. Михалева Л.М. Патологическая анатомия и некоторые вопросы патогенеза приобретенных и врожденных гипомикроэлементозов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.:14.00.15 / Михалева Лариса Михайловна. – М., 1998. – 269 с.
10. Оберлис Д. Новый подход к проблеме дефицита микроэлементов / Д. Оберлис // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Том 3. – Ч. 1. – С. 2-7.
11. Оберлис Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А.В. Скальный. - СПб. : Наука, 2008. - 544 с.
12. Рустембекова С.А. Микроэлементозы и факторы экологического риска / С.А. Рустембекова, Т.А. Барабошкина; под ред. В.В. Горшкова. - М. : Университетская книга ; Логос, 2006. - 112 с.
13. Скальная М.Г. Микроэлементозы человека: методические указания / М.Г. Скальная, О.В. Баранова. – Оренбург : ОГУ, 2012. - 20 с.
14. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция / А.В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2. – Ч. 1. – С. 2-8.
15. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. – М. : Мир, 2004. – 272 с.
16. Смоляр В.И. Гипомикроэлементозы и гипермикроэлементозы / В.И. Смоляр. – Киев : Здоровье, 1989. – 190 с.
17. Справочник по диетологии / Под. ред. А.А. Покровского, М.А. Самсонова. – М. : Медицина, 1981. – 704 с.
18. Тутельян В.А. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе / В.А. Тутельян, В.А. Княжев, С.А. Хотимченко. – Москва : РАМН, 2002. – 224 с.
19. Хаитов Р.М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов. – М., 1995 – 311 с.
20. Шишкина Д.Ю. Геохимия меди и цинка в агроландшафтах Ростовской области : автореф. дисс. ... канд. геогр. наук / Шишкина Д.Ю. - Ростов-на-Дону, 2000.
21. Ягнятинская А.М. О биологической роли ксантинооксидазы / А.М. Ягнятинская // Успехи соврем. биологии. – 1985. – Том 99. – Вып. 1. – С. 38-51.
22. Avery R. A. Zinc deficiency alters the protein composition of the membrane skeleton but not the extractability of oligomeric form of spectrin in rat erythrocyte membrane / R.A. Avery, W.J. Bettger // J. Nutr. – 1992. – Vol. 122. – P. 428-434.

23. Barandier C. Antioxidant trace elements / C. Barandier, J. Leiris // *Pathophysiology*. – 1998. – Vol. 5. – № 1. – P. 16-20.
24. Cousins R.J. Metal elements and gene expression / R.J. Cousins // *Annu Rev Nutr*. – 1994. – Vol. 14. – P. 449-496.
25. De Boeck M. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity / M. De Boeck, M. Kirsch-Volders, D. Lison // *Mutat Res*. – 2003. – Vol. 533. – № 12. – P. 135-152.
26. Friedenreich C.M. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms / C.M. Friedenreich, C. Ryder-Burbidge, J. McNeil // *Mol Oncol*. - 2021. - № 15(3). - P. 790-800.
27. Micronutrients and immune functions / Ed. by G. T. Keusch et al. – New York, 1990. – 382 p.
28. Prasad A.S. Zinc in human health: an update / A.S. Prasad // *J Trace Elem Exp Med*. – 1998. – Vol. 11. – P. 63-87.
29. Tapiero H. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins / H. Tapiero, K.D. Tew // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 57. – P. 399-411.
30. Wellinghausen N. The significance of zinc for leukocyte biology / N. Wellinghausen, L. Rink // *J Leukoc Biol*. – 1998. – Vol. 64. – P. 571-577.
31. Yamaguchi S. Zinc is a essential trace elements for spermatogenesis / S. Yamaguchi, C. Miura // *Proc. Nat. Acad. Sci*. - 2009. - № 106. - P. 10859-10864.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Avtsyn A.P. Mikroelementozy cheloveka (etiologiya, klassifikaciya, organopatologiya) [Human microelementoses (etiology, classification, organopathology)] / A.P. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov, M.A. Rish et al. - M. : Medicine. 1990 [in Russian]
2. Babenko G.A. Mikroelementozy cheloveka: patogenez, profilaktika, lechenie [Human microelementoses: pathogenesis, prevention, treatment] / G. A. Babenko // *Mikroelementy v medicine* [Trace elements in medicine]. –2001. – Vol. 2. – Pt 1. – P. 2-5. [in Russian]
3. Bakhtina G.G. Mikroelementozy cheloveka i puti ih korrekcii [Human microelementoses and ways of their correction] / G.G. Bakhtina, O.A. Lenko, S.E. Sukhanova / *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya* [Circulatory pathology and cardiosurgery]. - 2007 - № 4. - P. 82-89. [in Russian]
4. Gorbov S.N. Soderzhanie i raspredelenie tyazhelyh metallov i mysh'yaka v pochvah Rostova-na-Donu [The content and distribution of heavy metals and arsenic in the soils of Rostov-on-Don] / S.N. Gorbov, O.S. Bezglulova, A.S. Aleksikova [et al.] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. - 2015. - № 4. [in Russian]
5. Ermakov V.V. Mikroelementozy: lokal'nye i global'nye aspekty [Microelementoses: local and global aspects] / V.V. Ermakov // *Geohimiya zhivogo veshchestva* [Geochemistry of living matter] : International Youth School-seminar dedicated to the 150th anniversary of the birth of V.I. Vernadsky. - Tomsk, 2013. - P. 64-76. [in Russian]
6. Zenkov N.K. Okislitel'nyj stress: Biohimicheskij i patofiziologicheskij aspekty [Oxidative stress: Biochemical and pathophysiological aspects] / N.K. Zenkov, V.Z. Lankin, E.B. Menshchikova. – M. : Nauka, 2001. – 343 p. [in Russian]
7. Kolesnikova O.P. Mekhanizmy immunomoduliruyushchego effekta germanijorganicheskikh soedinenij [Mechanisms of the immunomodulatory effect of organogermanium compounds] / O.P. Kolesnikova, M.N. Tuzova // *Immunologiya* [Immunology]. - 1995. - № 1. - P. 27-31. [in Russian]
8. Mzhelskaya T.I. Biologicheskie funkcii ceruloplazmina i ih deficit pri mutacijah genov, reguliruyushchih obmen medi i zheleza [Biological functions of ceruloplasmin and their deficiency in mutations of genes that regulate copper and iron metabolism] / T.I. Mzhelskaya // *Byull. eksp. biologii i mediciny* [Bull. exp. biology and medicine]. - 2000. - Vol. 130. – № 8. - P. 124-133. [in Russian]
9. Mikhaleva, L.M. Patologicheskaya anatomiya i nekotorye voprosy patogeneza priobretennyh i vrozhdennyh gipomikroelementozov [Pathological anatomy and some issues of the pathogenesis of acquired and congenital hypomicroelementoses]: autoabstract. diss. ... of PhD in Med. Sciences: 14.00.15 / Mikhaleva Larisa Mikhailovna. - M., 1998. - 269 p. [in Russian]
10. Oberlis D. Novyj podhod k probleme deficita mikroelementov [A new approach to the problem of microelement deficiency] / D. Oberlis // *Mikroelementy v medicine* [Trace elements in medicine]. - 2002. - Vol. 3. – Pt 1. – P. 2-7. [in Russian]
11. Oberlis D. Biologicheskaya rol' makro- i mikroelementov u cheloveka i zhivotnyh [The biological role of macro- and microelements in humans and animals] / D. Oberlis, B. Harland, A.V. Skalny. - St. Petersburg : Nauka, 2008. - 544 p. [in Russian]
12. Rustembekova S.A. Mikroelementozy i faktory ekologicheskogo riska [Microelementoses and environmental risk factors] / S.A. Rustembekova, T.A. Baraboshkina; ed. by V.V. Gorshkov. - M. : University book ; Logos, 2006. - 112 p. [in Russian]
13. Skalnaya M.G. Mikroelementozy cheloveka: metodicheskie ukazaniya [Human microelementoses: guidelines] / M.G. Skalnaya, O.V. Baranova. - Orenburg : OSU, 2012. - 20 p. [in Russian]
14. Skalny A.V. Mikroelementozy cheloveka: gigenicheskaya diagnostika i korrekciya [Human microelementoses: hygienic diagnostics and correction] / A.V. Skalny // *Mikroelementy v medicine* [Trace elements in medicine]. - 2001. - Vol. 2. . – Pt 1. - P. 2-8. [in Russian]
15. Skalny A.V. Bioelementy v medicine [Bioelements in medicine] / A.V. Skalny, I.A. Rudakov. – M. : Mir, 2004. – 272 p. [in Russian]
16. Smolyar V.I. Gipomikroelementozy i gipermikroelementozy [Hypomicroelementosis and hypermicroelementosis] / V.I. Smolyar. - Kyiv : Health, 1989. - 190 p. [in Russian]
17. Spravochnik po dietologii [Dietetic Handbook] / Ed. by A.A. Pokrovsky, M.A. Samsonov. – M. : Medicine, 1981. – 704 p. [in Russian]

18. Tutelyan V.A. Selen v organizme cheloveka: metabolizm, antioksidantnye svoystva, rol' v kancerogeneze [Selenium in the human body: metabolism, antioxidant properties, role in carcinogenesis] / V.A. Tutelyan, V.A. Knyazhev, S.A. Khotimchenko. - Moscow : RAMN, 2002. - 224 p. [in Russian]
19. Khaitov R.M. Ekologicheskaya immunologiya [Ecological immunology] / R.M. Khaitov. - M., 1995 - 311 p. [in Russian]
20. Shishkina D.Yu. Geokhimiya medi i cinka v agrolandshaftah Rostovskoj obrasti [Geochemistry of copper and zinc in agricultural landscapes of the Rostov Region] : abstract of diss. ... of PhD in Geographical Sciences / Shishkina D.Yu. - Rostov-on-Don, 2000. [in Russian]
21. Yagnyatinskaya A.M. O biologicheskoy roli ksantinoksidazy [On the biological role of xanthine oxidase] / A.M. Yagnyatinskaya // Uspekhi sovrem. biology [Success of Modern Biology]. - 1985. - Vol. 99. - Iss. 1. - P. 38-51. [in Russian]
22. Avery R. A. Zinc deficiency alters the protein composition of the membrane skeleton but not the extractability of oligomeric form of spectrin in rat erythrocyte membrane / R.A. Avery, W.J. Bettger // J. Nutr. - 1992. - Vol. 122. - P. 428-434.
23. Barandier C. Antioxidant trace elements / C. Barandier, J. Leiris // Pathophysiology. - 1998. - Vol. 5. - № 1. - P. 16-20.
24. Cousins R.J. Metal elements and gene expression / R.J. Cousins // Annu Rev Nutr. - 1994. - Vol. 14. - P. 449-496.
25. De Boeck M. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity / M. De Boeck, M. Kirsch-Volders, D. Lison // Mutat Res. - 2003. - Vol. 533. - № 12. - P. 135-152.
26. Friedenreich C.M. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms / C.M. Friedenreich, C. Ryder-Burbidge, J. McNeil // Mol Oncol. - 2021. - № 15(3). - P. 790-800.
27. Micronutrients and immune functions / Ed. by G. T. Keusch et al. - New York, 1990. - 382 p.
28. Prasad A.S. Zinc in human health: an update / A.S. Prasad // J Trace Elem Exp Med. - 1998. - Vol. 11. - P. 63-87.
29. Tapiero H. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins / H. Tapiero, K.D. Tew // Biomedicine & Pharmacotherapy. - 2003. - Vol. 57. - P. 399-411.
30. Wellinghausen N. The significance of zinc for leukocyte biology / N. Wellinghausen, L. Rink // J Leukoc Biol. - 1998. - Vol. 64. - P. 571-577.
31. Yamaguchi S. Zinc is an essential trace element for spermatogenesis / S. Yamaguchi, C. Miura // Proc. Nat. Acad. Sci. - 2009. - № 106. - P. 10859-10864.